ACADEMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, RUE BONAPARTE – 75272 PARIS CEDEX 06

TÉL : 01 42 34 57 70 - FAX : 01 40 46 87 55

Commission VII (maladies infectieuses et médecine tropicale)

Groupe de travail* sur

Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 ?

Pierre Bégué, Marc Girard, Hervé Bazin, Jean-François Bach.

1. Introduction, situation du sujet

Les adjuvants vaccinaux sont indispensables à l'efficacité de très nombreux vaccins. Les plus utilisés sont les sels d'aluminium, mais depuis quelques années de nombreux adjuvants nouveaux ont été développés. L'Académie Nationale de Médecine a porté sa réflexion sur ce sujet, car les adjuvants vaccinaux sont devenus une préoccupation pour le public et les médias, notamment depuis la campagne de vaccination contre la grippe H1N1 en 2009, avec des craintes et des questions sur leur nature et leur utilité.

Dans le même temps, un débat s'est installé dans les médias autour de l'aluminium et, en particulier, de l'aluminium des adjuvants vaccinaux. Il est né, en partie, des travaux sur la myofasciite à macrophages (MFM) et de l'hypothèse de son association éventuelle à des troubles neurologiques ou cognitifs. Le rôle éventuel que jouerait l'aluminium vaccinal dans le développement de **troubles neurologiques dégénératifs ou de maladies auto-immunes** est à la source d'interrogations, qui ont très récemment conduit un groupe de députés de l'Assemblée nationale à réclamer un ***moratoire*** sur les vaccins contenant de l'aluminium.

Enfin, la place des nouveaux adjuvants et leur capacité à remplacer les adjuvants aluminiques méritent aussi des éclaircissements.

Les questions posées pour ce rapport sont les suivantes:

1. Les adjuvants vaccinaux sont-ils nécessaires, en particulier ceux comportant de l'aluminium ?

2. Que sait-on actuellement du cheminement de l'aluminium vaccinal dans l'organisme humain ?
3. Existe-t-il des preuves établies d'une possibilité de toxicité neurologique de l'aluminium vaccinal ?
4. Quels sont les nouveaux adjuvants vaccinaux, leur utilité, leur toxicité éventuelle ?
5. L'auto-immunité due aux adjuvants est-elle une menace réelle ?

2 De la nécessité des adjuvants vaccinaux

2.1 Historique

Aucun des premiers vaccins: vaccine, premiers vaccins pastoriens, rage, ne nécessitait d'additif supplémentaire pour exercer leur activité car ils étaient à base de corps entiers de virus ou de bactéries. C'est avec la production des sérums antitétanique et antidiphtérique chez le cheval que l'on constata l'insuffisance de la réponse immunitaire aux injections d' anatoxines, très purifiées, et que la notion d'adjuvant se fit jour. A la suite de nombreuses observations sur la production du sérum antidiphtérique Gaston Ramon avait conclu en 1925 que la production d'antitoxines par les chevaux, en cours d'immunisation, était meilleure lorsque l'on générait des abcès ou des réactions inflammatoires chez l'animal. Il se tourna alors vers des substances diverses, appelées adjuvants, qui amélioraient fortement la réponse en anticorps si elles étaient injectées en même temps que l'antigène [1]. En 1926, Glenny. et coll découvrirent les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium: l'addition d'alun de potassium à l'anatoxine diphtérique augmentait considérablement les titres en antitoxines des sérums d'animaux inoculés avec ce produit par comparaison avec le même inoculum sans alun [2]. Les essais chez l'homme eurent lieu peu après avec le même résultat.

2.2 Mode d'action des adjuvants

Les vaccins ont pour but d'induire chez un hôte, sans lui nuire, les réactions immunes protectrices qu'il développe normalement en réponse à une attaque par un agent pathogène. Tout vaccin est constitué d'une partie antigénique spécifique de l'agent pathogène, cible fondamentale du vaccin, qui provoque une réponse des lymphocytes T (réponse cytotoxique) et B (anticorps) spécifique et la production de cellules mémoire. L'ensemble constitue la réponse d'*immunité adaptative*. Mais, pour être efficace, le vaccin doit d'abord stimuler les mécanismes de *l'immunité innée* qui ont pour rôle d'activer les cellules qui produisent la réponse immune acquise adaptative : **c'est le but des adjuvants.**

Sans « adjuvant », de nombreuses molécules étrangères au soi sont peu ou pas immunogènes. L'obtention d'un anticorps spécifique après l'inoculation d'un antigène à un organisme vertébré, nécessite un adjuvant pour améliorer la réponse immune. C'est même une « obligation » absolue, et non pas seulement une « aide », pour obtenir des anticorps contre un peptide ou contre un haptène. Pour induire une réponse immune efficace, le vaccin doit donc stimuler le système de l'immunité innée par un premier signal, indispensable pour obtenir la réponse du système d'immunité adaptative [3](cf ci-dessous).

Chez l'homme, pendant longtemps, les immunologistes se sont essentiellement intéressés aux réponses immunitaires humorales (anticorps) obtenues avec des vaccins adjuvés aux sels d'aluminium, qui étaient alors les seuls adjuvants autorisés par les autorités en charge de la mise sur le marché des vaccins. En revanche, les réponses d'immunité cellulaire n'ont été que peu étudiées, au moins jusque dans les années 1960, du fait de l' ignorance de leurs caractéristiques[4].

On sait aujourd'hui que les sels d'aluminium induisent de bonnes réponses d'immunité humorale (lymphocytes B et lymphocytes Th2 $CD4^+$). En revanche, ils induisent peu ou pas de réponses d'immunité cellulaires (lymphocytes Th1 $CD8^+$ cytotoxiques). Les progrès obtenus dans l'induction des réponses cellulaires sont en grande partie dus à la mise au point de nouveaux adjuvants, qui ont permis de moduler les réponses immunes et d'obtenir de meilleures réponses cellulaires .

3. Les adjuvants aluminiques

3.1 Nature et propriétés de l'aluminium vaccinal

3.1.1 Nature de l'aluminium des adjuvants.

L'aluminium des adjuvants vaccinaux est utilisé sous deux formes : l'hydroxyde d'aluminium (oxyhydroxyde d'aluminium AlOOH) et l'hydroxyphosphate d'aluminium (AlOHPO4). L'hydroxyde est le plus largement utilisé dans les vaccins du calendrier vaccinal français actuel (tableau I).

Les adjuvants sont préparés en exposant des solutions aqueuses d'ions aluminium, sulfates ou chlorides, à des conditions d'alcalinité définies [5]. La quantité d'aluminium contenue dans un vaccin peut être connue par la spectromérie atomique d'absorption.

3.1.2 Structure et propriétés physico-chimiques

Grâce aux méthodes analytiques modernes les caractéristiques physico-chimiques des ; adjuvants sont connues aussi bien à l'état natif que dans la composition vaccinale finale. L'hydroxyde d'aluminium, AlOOH, a une structure cristalline et sa charge de surface est positive à pH 7. L'hydroxyphosphate a une structure amorphe et sa charge de surface est négative à pH 7.

L'hydroxyde d'aluminium utilisé est de type Boehmite (issu de la bauxite). Il se présente sous la forme de feuillets d'aluminium octaédriques qui se réarrangent en plaquettes plus ou moins bien ordonnées qui forment des **agrégats** de densité variable. La taille de ces cristaux est connue : 4,5x2, 2x10nm [6,7]. Les agrégats sont fortement liés par des liaisons hydrogène et **leur dissolution n'est possible qu'à pH2, qui n'est pas un pH physiologique: il n'est donc pas possible qu'à l'état physiologique ces adjuvants aluminiques libèrent des nano particules d'aluminium.**

3.1.3 Adsorption des antigènes vaccinaux

L'adsorption des antigènes vaccinaux dépend, d'une part, de la charge de surface et de la taille moléculaire de l'antigène et, d'autre part, de la texture de l'adjuvant qui connaît de grandes variations selon l'encombrement stérique et les sites de liaison disponibles en surface. C'est ainsi qu'un antigène vaccinal de poids moléculaire élevé et chargé négativement à pH 7 est capable de s'adsorber à la surface des agrégats du gel aluminique, mais sans pénétrer à l'intérieur de la structure. Ce phénomène d'adsorption a des impacts directs sur l'activité du vaccin. La compréhension de la composition et de la structure de l'adjuvant permet de prévoir si l'interaction antigènes-adjuvant se fera surtout en surface ou à l'intérieur des agrégats ou à l'inverse s'il l'on n'observera pas d'adsorption du tout. On a montré chez l'animal une corrélation entre la capacité d'adsorption de l'AlOOH et la réponse immunitaire aux vaccins tétanique et diphtérique: plus la capacité d'adsorption est forte et plus l'activité de ces vaccins est élevée [8].

3.2 Cheminement de l'aluminium vaccinal dans l'organisme humain.

3.2.1 Origines de l'aluminium présent chez l'homme et normes de sécurité

L'aluminium n'est pas un composant minéral de l'organisme humain et sa présence est toujours d'origine exogène. L'exposition à l'aluminium provient essentiellement des aliments, de l'eau de consommation, parfois d'une exposition accidentelle ou professionnelle et de médicaments tels

que certains protecteurs gastriques, des onguents et les adjuvants vaccinaux aluminiques. L'aluminémie se situe, chez l'homme, entre 1 et 16 µg/l [9]. Des valeurs de sécurité ont été fixées par l'OMS et la FDA, en particulier. En France, deux rapports très détaillés sur les risques sanitaires ont été publiés en 2003 par l'INSERM et par l'Institut de la veille sanitaire [10].

On a ainsi établi des **valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour l'aluminium.** Ces valeurs, établies par des organismes qualifiés et selon des procédures rigoureuses, varient selon la voie ou la durée d'exposition ainsi qu'en fonction des effets de l'aluminium sur tel ou tel organe. L'OMS, en 1989, a ainsi fixé une dose journalière tolérable (DJT) de 1 mg/kg de poids corporel

Le questionnement sur la toxicité neurologique éventuelle de l'aluminium a suscité des travaux expérimentaux sur le devenir de l'aluminium dans l'organisme ingéré ou inoculé et une approche plus précise des normes de sécurité. Ces travaux ont abouti à fixer un niveau de sécurité de 0,85 mg d'aluminium par dose de vaccin. Pour l'alimentation orale l'Agence des substances toxiques du CDC américain d'Atlanta (ATDSR) a étudié puis défini un taux minimal de risque ou MRL: minimal risk level, qui tient compte essentiellement du risque de neurotoxicité. Ce taux a été fixé à partir de l'expérimentation animale extrapolée ensuite à l'homme à l'aide de facteurs de correction. Il a été fixé en 2010 à 1 mg d'aluminium par Kg et par jour [11].

3.2.2 Cinétiques comparées de l'aluminium ingéré et de l'aluminium injecté

Jusqu'en 1990 il a été difficile de connaître le devenir précis de l'aluminium in vivo. En effet, on ne disposait pas de moyens techniques pour différencier l'aluminium ingéré ou injecté de l'aluminium endogène dans les fluides ou les excréta. De plus, les dosages pouvaient être contaminés par de l'aluminium externe. L'utilisation d'isotopes radioactifs traceurs Al^{26} injectés chez l'animal mais aussi chez l'homme volontaire sain a permis de mieux connaître la cinétique de l'aluminium in vivo. La spectrométrie de masse par accélérateur a permis de mesurer de très petites quantités d'Al^{26}.

Par voie digestive, l'aluminium de l'alimentation courante est très peu absorbé, en raison **d'une très importante barrière digestive.** Le citrate augmente l'absorption de l'aluminium, sans conséquences significatives sur les taux sanguins. De rares travaux portant sur l'ingestion d'aliments marqués par l'Al radioactif démontrent que la rétention d'aluminium est de l'ordre de 5%, représentant des doses très faibles sans conséquences sur la santé des populations [12].

Par la voie sanguine, inversement, l'aluminium échappe à cette barrière digestive.

Priest et coll ont ainsi montré, chez des hommes volontaires sains, qu'après injection d'aluminium marqué Al^{26} plus de la moitié de l'aluminium avait quitté le secteur sanguin après 15 minutes, et qu'il en restait moins de 1% après deux jours. L'excrétion au 13ème jour était à 83% de la dose injectée par la voie urinaire et de 1,8 % par la voie fécale. Les 15% restant à ce 13ème jour déclinaient lentement puisque la rétention d'Al^{26} était encore de 4% au jour 1178 de cette étude [13**].**

Chez le rat, Walker et coll ont montré par dosage de l'Al^{26} injecté par voie IV que la concentration tissulaire de l'aluminium **résiduel** était **principalement osseuse.** La distribution de l'Al^{26} résiduel s'opérait dans un ordre décroissant: os 0,9% de la dose injectée, rein : 0,2%, foie : 0,06%, cœur : 0,02%, cerveau et muscle : 0,01%, par g de poids sec tissulaire [14].

3.2.3 Cinétique de l'aluminium des adjuvants vaccinaux après injection intramusculaire .

***Mécanismes biologiques de l'absorption*.**

Après injection d'un vaccin contenant un adjuvant aluminique, les agrégats d'aluminium persistent plus ou moins longtemps au site de l'injection. L'hydroxyde d'aluminium se dissout très lentement dans le tissu interstitiel après injection intra-musculaire, tandis que le phosphate d'aluminium se dissout beaucoup plus rapidement, en raison d'une morphologie différente. Le tissu interstitiel contient trois acides organiques possédant un groupe acide alpha-hydroxy carboxylique (acides citrique, lactique et malique) capable de chélater l'aluminium [15].

La dose étant très petite on ne peut pas repérer les changements de concentrations sanguines, urinaires ou tissulaires consécutifs à une seule injection de vaccin par des dosages traditionnels. On ne peut pas en pratique détecter les très petites quantités d'aluminium résiduel non excrété, qui persistent en particulier dans le tissu osseux et, en plus petites quantités encore, dans le cerveau humain. Pour cela, il faut recourir à l'utilisation d'isotopes radioactifs, ce qui est possible expérimentalement chez l'animal.

***Cinétique de l'aluminium vaccinal chez l'animal. Extrapolation à l'homme*.**

La FDA a fixé à moins de 0,85 mg par dose la quantité maximale d'aluminium autorisée pour les adjuvants vaccinaux. En 1997 Flarend et coll ont injecté à des lapins par voie intramusculaire 0,85 mg de l'un ou l'autre des deux adjuvants vaccinaux, hydroxyde et phosphate **marqués à l'aluminium 26**. Ils ont suivi ces animaux pendant 28 jours et mesuré l'isotope Al^{26} dans le sang, les urines et les organes à l'aide de la spectrométrie de masse par accélérateur [15].

L'aluminium est présent dans le sang dès la première heure pour les deux adjuvants. A 28 jours l'absorption de l'aluminium à partir de l'adjuvant phosphate est 3 fois supérieure à celle de l'aluminium de l'hydroxyde d'aluminium. L'excrétion urinaire est en effet plus lente pour l'hydroxyde (6% de la dose injectée) que pour le phosphate (22%). Mais, à 28 jours, l'élimination persiste dans les urines à l'état d'équilibre. Les deux adjuvants ont la même distribution tissulaire et la concentration d'Al[26] va en décroissant : rein> rate> foie> cœur> ganglions> cerveau [15]. L'augmentation de la concentration sanguine est de 2ng/ml Al pour les deux adjuvants. A partir de ces données, on peut calculer que, chez l'homme, une dose de 0,85mg par voie IM produirait théoriquement une augmentation plasmatique maximale de 0,04 ng, soit 0,8% de la concentration de l'aluminium sanguin. **Les auteurs en concluent qu'il est peu probable que l'aluminium apporté par les vaccins ait une influence significative sur le risque d'exposition à l'aluminium en général et que ceci explique la sécurité réelle des adjuvants aluminiques. Ce travail expérimental, unique à ce jour, sert pour la modélisation de la pharmacocinétique des adjuvants.**

Deux études concernent la cinétique de l'aluminium vaccinal chez le nourrisson.

Dans une premier travail, Keith et coll ont évalué par calculs mathématiques la cinétique de l'aluminium chez le nourrisson de 0 à 12 mois [16]. Sur la courbe établie en fonction de l'âge et du poids les taux d'aluminium d'origine alimentaire (allaitement et/ou alimentation artificielle) demeurent très inférieurs à la MRL de 1mg/kg, comme on l'a vu plus haut. Les vaccins du calendrier vaccinal produisent des pics à chaque injection qui se situent toujours au-dessous ou juste à la hauteur de la dose toxique minimale. Dans tous les cas la courbe de l'aluminium vaccinal rejoint la ligne basale en 1 à 3 jours après la vaccination. Ce taux post-vaccinal est de l'ordre de 0,1 mg Al, beaucoup plus bas que les 4 mg, taux estimé pour une dose toxique minimale (0 à 60 mois) [16].

Ce travail a été poursuivi en 2011 par une seconde étude, de Mitkus et coll, qui tient compte de la maturation rénale du nourrisson [17]. Ces auteurs ont utilisé, pour leurs calculs, les données des expériences de Priest [13]et de Flarend [15]. Ils notent, comme Keith, que la charge corporelle en aluminium apportée par les vaccins est inférieure de 50% au taux de sécurité orale, tant pour l'hydroxyde que pour le phosphate d'aluminium et quel que soit l'âge du nourrisson.

Tout en soulignant les limites des travaux chez l'animal, ces auteurs estiment que les vaccins injectés aux nourrissons et prévus par le calendrier vaccinal exposent à un risque très inférieur à la dose de sécurité minimale actuellement définie pour l'alimentation des nourrissons [17].

3.3 Mode d'action des adjuvants vaccinaux aluminiques.

Les adjuvants aluminiques sont les adjuvants vaccinaux les plus utilisés depuis leur découverte par Glenny en 1926 [2] car ils sont considérés comme très efficaces et bien tolérés au regard des milliards d'injections pratiquées depuis plus de 80 ans dans le monde. Utilisés tout d'abord pour les anatoxines tétanique et diphtérique ils ont été introduits ensuite dans la plupart des autres vaccins: Coqueluche, Poliomyélite inactivé, Hépatites A et B, Haemophilus, Méningocoque, Papillomavirus.

Leur mécanisme d'action repose sur leur effet de dépôt au site d'injection. Un relargage progressif de l'antigène vaccinal se produit (80 % des antigènes protéiques sont relâchés dans ; les heures qui suivent l'injection). Les sels d'aluminium induisent par ailleurs la différenciation des macrophages en cellules dendritiques et favorisent la production de réponses immunitaires Th2 et d'anticorps. Le site d'injection doit être de préférence intra-musculaire car les réponses immunitaires et la tolérance locale sont meilleures que par la voie sous-cutanée.

Des travaux du début des années 2000 ont montré qu'après vaccination intra-musculaire avec un vaccin aluminique une réaction locale inflammatoire est initiée par le complexe « antigènes-sels d'aluminium », permettant un recrutement spécifique des cellules de l'immunité (monocytes, macrophages, éosinophiles) [18,19,20]. Localement, la libération de certains de ces médiateurs (notamment l'acide urique) couplée à la présence même d'hydroxyde d'aluminium induit une cascade de signaux intracellulaires dans les cellules dendritiques (activation de l'inflammasome NLRP3 et de la Caspase-1) permettant ainsi la sécrétion de 2 cytokines : l'IL-1 et l'IL-18 sous leur forme active [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Dans cet environnement, certaines des cellules recrutées (monocytes CD11b+) se différencient en cellules spécialisées (cellules dendritiques), capables de migrer vers les organes secondaires spécifiques (ganglions lymphatiques) et d'y présenter efficacement l'antigène aux lymphocytes T, initiant ainsi la réaction immunitaire adaptative [20, 27]. Des études *in vitro* ont montré que les macrophages « chargés en aluminium » acquièrent un phénotype de « cellules dendritiques » ainsi que les fonctions de cellules présentatrices de l'antigène et pourraient ainsi participer au processus vaccinal [28,29].

4 Les adjuvants non aluminiques : principales catégories et modes d'action.

4.1 Le phosphate de calcium

Le phosphate de calcium a été utilisé comme adjuvant dès les années 1960 à l'Institut Pasteur dans les vaccins anti-diphtérique et anti-tétanique [30] avant d'être abandonné dans les années 1980. Actuellement des travaux soulignent de nouveau son intérêt et des associations de malades demandent qu'il remplace l'aluminium dans les vaccins.

Les adjuvants à base d'aluminium ont en effet comme principal inconvénient les réactions inflammatoires qu'ils provoquent au site d'inoculation et le fait qu'ils favorisent les réponses immunitaires de type Th2, y compris notamment les réponses IgE, mais pas ou peu les réponses de type Th1 et l'immunité cellulaire. Le phosphate de calcium provoque par contre des réactions locales d'intensité modérée et de durée beaucoup plus courte et il induit une réponse immunitaire de type Th1 avec production d'IgG2a et absence d'IgE chez la souris. Cependant, son pouvoir adjuvant parait souvent beaucoup plus faible que celui des sels d'aluminium [31,32]. Une nouvelle formulation de phosphate de calcium sous forme nanoparticulaire pourrait pallier cet inconvénient [33] mais les études publiées restent fragmentaires et ne donnent pas de renseignement sur la réponse immunitaire à long terme. Le débat reste donc ouvert et des travaux supplémentaires sont indispensables.

4.2 Liposomes

Les sels d'aluminium ne conviennent pas à tous les antigènes, et ne favorisent pas l'induction de réponses de type Th1 (immunité cellulaire). On a donc cherché à développer de nouveaux adjuvants non aluminiques.

Les recherches se sont concentrées, au début, sur le concept d'effet « dépôt » et l'on a développé de nouvelles formulations d'adjuvants, dont les liposomes, les virosomes [liposomes hérissés de spicules des glycoprotéines HA (hémagglutinine) et NA (neuraminidase) du virus grippal], et les émulsions huile-dans l'eau (ainsi que les ISCOMs chez l'animal), tous permettant de ralentir la libération de l'antigène et sa diffusion dans l'organisme.

Les virosomes sont utilisés comme adjuvants dans les vaccins grippe (Inflexal™) et hépatite A (Epaxal™) de Crucell.

4.3 Emulsions huile-dans-l'eau.

Le squalène, qui est un précurseur de la vitamine D présent chez l'homme et l'animal (notamment dans l'huile de foie de requin), sert de base à l'adjuvant huile-dans-l'eau MF59™, utilisé dans les vaccins anti-grippaux (FluAd™ et Focetria™). Cet adjuvant a pour effet de recruter et d'activer les cellules présentant l'antigène (surtout les macrophages), créant ainsi un foyer d'inflammation propice à la réponse immunitaire. On a pu montrer que le MF59™ augmentait la réponse anti-grippale chez le sujet âgé [34] et, dans le cas du vaccin H5N1, élargissait le spectre de protection du vaccin à des souches de virus dérivées de celles présentes dans le vaccin (protection « *cross-clade* »), tout en permettant de diminuer considérablement la dose d'antigène nécessaire à l'obtention de réponses protectrices (effet « *dose-sparing* ») [35].

Autre adjuvant de même nature, l'AS03™ est une émulsion huile dans l'eau à base de squalène dans laquelle on a ajouté de l'alpha-tocophérol (vitamine E), un anti-oxydant aux propriétés immunostimulantes dont les cibles primaires sont les monocytes et les macrophages [36]. L'addition d'AS03 aux vaccins grippaux H1N1 pandémique (Pandemrix™) et H5N1 de GSK Biologicals a permis une économie considérable d'antigène par dose, en même temps qu'elle s'accompagnait d'un élargissement notable du spectre de protection vaccinale vis-à-vis de variants viraux génétiquement éloignés (protection « *cross-clade* ») [37,38].

Une autre émulsion huile dans l'eau, le Montanide™ ISA51, à base d'huile minérale, est utilisée comme adjuvant dans un vaccin anti-cancer du poumon au Chili et à Cuba, ainsi que dans d'autres vaccins thérapeutiques anti-cancers en cours de développement. Contrairement au MF59, cet adjuvant est trop réactogène pour figurer dans des vaccins préventifs classiques : il provoque des réactions d'intensité moyenne à forte chez plus de 50% des sujets.

4.4 Molécules immunostimulantes.

La découverte de la capacité du système immunitaire inné de reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes, les « PAMPs » (*Pathogen-associated molecular patterns*), par le biais de récepteurs spécialisés, les récepteurs TLR (*Toll-like receptors*) et NLR (*NOD-like receptors*), a eu des conséquences importantes pour le développement de nouveaux adjuvants. Le système immunitaire inné joue un rôle de sentinelle: les cellules qui le constituent (notamment les cellules dendritiques) sont activées au contact des PAMPs, ce qui déclenche leur maturation qui leur permet de présenter efficacement l'antigène aux

lymphocytes T, dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA). En même temps, elle déclenche l'émission de signaux d'alarme à base de cytokines et chimiokines qui vont attirer davantage de lymphocytes T au point d'inflammation et pousser ceux-ci à se différencier en effecteurs polarisés de type Th1, Th2, Th17, ou T régulateurs. **Cette découverte a tout naturellement poussé à l'utilisation des PAMPs comme adjuvants.**

Ainsi, le **Monophosphoryl lipid A (MPL),** dérivé du lipopolysaccharide (LPS) de la bactérie Gram-négative *Salmonella minnesota,* a été caractérisé comme un agoniste du TLR4. On l'a utilisé pour renforcer l'action des sels d'aluminium dans l'adjuvant AS04^{TM}. Cette formulation, qui permet d'induire des réponses de type Th1 [39], est utilisée comme adjuvant dans les vaccins hépatite B (Fendrix^{TM}) et surtout papillomavirus (Cervarix^{TM}) de GSK Biologicals. Elle permet d'obtenir des réponses immunitaires plus rapides, plus fortes et de plus longue durée, ainsi qu'une réponse d'immunité cellulaire contre le virus de l'hépatite B chez les patients sous dialyse (40).

Le MPL a aussi été combiné à des liposomes et un surfactant, le triterpène glycoside QS21 obtenu à partir de la **saponine** (« Quil A »), pour constituer l'adjuvant AS01^{TM}, qui permet d'induire non seulement de fortes réponses humorales, mais aussi des réponses lymphocytaires cytotoxiques [41]. De tous les adjuvants testés avec le vaccin anti-paludéen en développement clinique, RTS, S, c'est l'AS01^{TM} qui s'est révélé le plus efficace [42]. De même, la combinaison MPL-liposomes s'est révélée la plus efficace pour induire une réponse protectrice Th1 (IFN-y, IL-12, NO) avec un vaccin sous-unité expérimental *Leishmania donovani* chez la souris [43] .

4.5 Autres molécules immunostimulantes

Longue est la liste des molécules immunostimulantes. Elle comporte notamment les **oligodésoxynucléotides** riches en séquences CpG (Cytosine phosphorothioate Guanine), que l'on trouve en quantité dans l'ADN des microorganismes, et qui sont des agonistes du TLR9. Ils induisent des réponses Th1 et des réponses lymphocytaires cytotoxiques, comme on a pu le voir en utilisant le CpG 7909 comme adjuvant dans le vaccin hépatite B (Engerix^{TM}) de GSK Biologicals [44]. Le CpG 7909 est un oligodésoxynucléotide de 24 résidus qui comporte quatre fois la séquence cytosine-guanine. Un autre adjuvant à base de motifs CpG a été utilisé avec succès dans un vaccin expérimental contre le cytomégalovirus.

La formulation expérimentale AS15^{TM}, qui comporte du CpG en mélange avec du MPL et du QS21 dans une préparation à base de liposomes, parait constituer un adjuvant de choix pour

les vaccins thérapeutiques anti-cancers, car elle permet d'induire de forts titres d'anticorps et de robustes réponses T en dépit des réponses immunosuppressives de la tumeur [45]. Des études cliniques de Phase III sont en cours avec un vaccin à base d'antigène de mélanome (MAGE-3) adjuvé à l'AS15.

Plusieurs autres molécules, comme la **flagelline,** qui est un agoniste du récepteur TLR 5, ou la fraction de la toxine de Shigellas STxB, qui comporte le site de fixation au récepteur Gb3 des cellules dendritiques, ont été utilisées comme adjuvants en les liant de façon covalente, sous forme de protéines de fusion, aux antigènes de divers vaccins expérimentaux en cours d'étude. D'autres adjuvants à base de polymères synthétiques ont également fait leur apparition sur des « marchés locaux » ou sont au stade de développement clinique, tels les imidazoquinolines (Imiquimod™) ou le Polyoxydonium™.

5. Tolérance des adjuvants vaccinaux

Les différentes critiques et hypothèses concernant la tolérance des adjuvants vaccinaux portent sur deux questions principales :
La mauvaise tolérance de l'aluminium à qui l'on prête un rôle majeur dans **la myofasciite à macrophages et dans des maladies neurologiques ;** et, pour tous les adjuvants, leur implication hypothétique dans des **maladies auto-immunes.**

5.1 Tolérance des adjuvants aluminiques

5.1.1 Les effets immuno-allergiques locaux .

Les granulomes ou les « pseudo-abcès » au point d'injection vaccinale sont bien connus, ils sont plus fréquents avec les injections sous-cutanées qu'intramusculaires. Ce sont des nodules de taille variable pouvant persister plusieurs semaines ou mois. Ils sont interprétés comme une réaction à corps étranger plutôt qu'une allergie à l'aluminium. Il existe aussi des réactions très importantes à type de tuméfactions étendues, pseudo-phlegmonneuses, mais bénignes, peut-être liées à la production d'IgE sous l'influence de l'aluminium [46].

5.1.2 La myofasciite à macrophages.

En 1998 une équipe de chercheurs français a décrit la myofasciite à macrophages (MFM) caractérisée par une lésion inflammatoire localisée au seul point d'injection où l'on retrouve

des cristaux d'aluminium [47]. Des études microscopiques et des microanalyses ont mis en évidence des cristaux d'aluminium de façon très localisée au niveau des macrophages de la lésion mais jamais à distance ou dans d'autres tissus. Des macrophages recrutés dans le muscle, phagocytent l'hydroxyde d'aluminium et peuvent persister sur le site de vaccination pendant plusieurs mois, voire plusieurs années [48, 49, 50].

Cette lésion microscopique siège toujours dans la région d'une vaccination antérieure, donc au niveau du muscle deltoïde gauche qui est de loin en France le muscle le plus souvent prélevé pour une biopsie musculaire en cas de maladies ou de doléances à composante musculaire. En revanche, dans les pays anglo-saxons, le biceps est le muscle le plus fréquemment biopsié.

Ces chercheurs ont relié cette lésion locale particulière à un syndrome comportant fatigue chronique, douleurs musculaires et arthralgies. Ils l'ont imputé à l'aluminium de l'adjuvant vaccinal. **Le rôle de l'aluminium** dans la myofasciite à macrophages a été examiné par le Comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Il a conclu « à un lien de causalité probable » entre l'hydroxyde d'aluminium des vaccins et la lésion histologique de myofasciite à macrophages (OMS 1999). Mais les données disponibles alors ne permettaient pas de conclure sur l'association éventuelle entre la lésion histologique et des signes cliniques généraux spécifiques. Une étude conduite plus tard avec l'AFSSAPS, en 2004, a conclu à l'absence de relation entre ces signes systémiques et la lésion histologique [51]. Cette lésion apparaît donc comme une trace de l'injection de vaccin : c'est un tatouage vaccinal [52]. L'étude de Verdier chez le singe [50] a retrouvé le même type de lésion macrophagique au point d'injection pour les deux adjuvants hydroxyde d'aluminium et phosphate d'aluminium. La lésion peut se prolonger durant de nombreux mois. Il n'y a pas d'autre lésion de ce type sur les biopsies faites à distance du point d'injection vaccinale. Cependant, il faut expliquer pourquoi les cas de MFM publiés demeurent rares au regard de l'utilisation très étendue des adjuvants aluminiques. Ils sont plus fréquents en France car ils s'observent essentiellement chez des adultes qui ont connu la vaccination massive contre l'hépatite B pendant les années 1995-1997. On a avancé l'hypothèse d'une susceptibilité génétique chez des sujets porteurs du groupe HLA DRB1-01, fréquent dans l'arthrite rhumatoïde [53].

Accompagnant cette entité musculaire purement anatomo-pathologique, des neurologues ont décrit chez la plupart des patients présentant une MFM une dysfonction cognitive qui semble stable avec le temps, caractérisée par un syndrome dysexécutif, des troubles de la mémoire visuelle, un syndrome de dysconnection inter-hémisphérique, mais cette étude a été réalisée

sans groupe témoin (sujets normaux du même âge) [54,55]. L'imagerie cérébrale ne permet pas, pour sa part, de confirmer une perturbation cognitive éventuelle.

5.1.3 Neuro-toxicité de l'aluminium ,

Elle est surtout connue et redoutée depuis la constatation d'encéphalopathies chez des insuffisants rénaux hémodialysés et chez des personnes travaillant dans l'industrie de l'aluminium. En outre, depuis de nombreuses années on étudie aussi la relation possible entre l'aluminium et des maladies neurologiques chroniques, en particulier la maladie d'Alzheimer. L'eau de boisson a été suspectée dans certaines régions mais les études publiées ne sont pas probantes, d'après l'analyse des publications faites lors de l'expertise collective par l'Institut de la veille sanitaire, l'Afssa et l'Afssaps [10].

On sait depuis les années 1920 que le caractère neurotoxique de l'aluminium se traduit par l'apparition de troubles de la mémoire. De nombreuses publications ont concerné le rôle éventuel de l'aluminium en tant que facteur aggravant, voire responsable, d'autres maladies « neurodégénératives » du système nerveux : sclérose latérale amyotrophique, démence et maladie de Parkinson (île de Guam), syndrome de la guerre du Golfe, en particulier. Le(s) mécanisme(s) de la maladie d'Alzheimer reste(nt) inconnu(s). Le caractère neurotoxique de l'aluminium et son potentiel à induire des troubles de la mémoire et éventuellement des déficiences cognitives plus larges, ont pu faire suspecter son rôle dans la maladie d'Alzheimer. Des discussions comparables à l'égard d'autres métaux (cuivre, zinc) existent de façon récurrente. En 1980 l'équipe de Wisniewski montra que l'aluminium injecté dans le cortex du cerveau du lapin induisait des lésions de type dégénérescence neurofibrillaire, comparables à celles que l'on observe dans la maladie d'Alzheimer[55]. Néanmoins, il a été prouvé, par la suite, que ces lésions étaient non spécifiques, car **non Tau positives** [56]. Dans le cerveau de patients décédés d'encéphalopathie liée à l'hémodialyse (donc d'évolution chronique), il n'a pas été observé non plus de lésions caractéristiques d'une maladie d'Alzheimer, ni plaques séniles, ni dégénérescences neuro-fibrillaires. Des constatations identiques ont été faites sur des souris transgéniques dont les gènes étaient modifiés de façon à provoquer l'apparition de plaques séniles et de dégénérescences neuro-fibrillaires identiques à celles de la maladie d'Alzheimer ; il n'a pas été observé de différences entre les souris consommant de l'eau chargée en aluminium et les témoins consommant de l'eau ionisée [57]. Il a été constaté, à plusieurs reprises, que chez l'animal, la consommation d'eau de boisson à à forte teneur en aluminium, de façon chronique et précoce (avant la mise bas), entraînait des concentrations élevées d'aluminium dans les hippocampes et des anomalies

électrophysiologiques correspondant à des perturbations des mécanismes de transmission pré- et post-synaptique chez les nouveau-nés sans pourtant qu'on observe de lésions microscopiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. On a aussi proposé des traitements chélateurs pour éliminer l'aluminium, modalité thérapeutique qui n'a pas obtenu de résultats convaincants chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. En conclusion, il existe un consensus pour considérer l'aluminium comme un produit neurotoxique de façon aiguê, **lors d'une forte ingestion et en cas de consommation chronique à des dosages élevés.** En cas de neurotoxicité confirmée, les troubles cognitifs, en particulier de la mémoire, restent stables lors de l'arrêt de l'intoxication.

5.1.4 Neurotoxicité des adjuvants aluminiques

L'équipe de chercheurs français étudiant la MFM a rapporté en 2009 et 2011, sur de courtes séries, des troubles des fonctions cognitives chez les malades ayant une MFM, l'hypothèse invoquée étant celle d'une atteinte neurologique en partie due à l'aluminium [54,55].

D'autres auteurs invoquent aussi la fragilité des nourrissons et des jeunes enfants qui reçoivent une quantité d'aluminium importante du fait des nombreuses vaccinations à cet âge [58]. On a évoqué, à l'appui de cette hypothèse, une possible toxicité neurologique de l'aluminium des solutés de nutrition parentérale chez les nouveaux-nés. Cependant le mode de diffusion des sels d'aluminium perfusés par voie IV est très différent de celui qui s'opère au cours de l'absorption de l'hydroxyde d'aluminium des adjuvants [59]. Le rôle hypothétique des adjuvants aluminiques dans l'étiologie de l'autisme a aussi été évoqué, mais sans aucune preuve [60].

Les mêmes équipes redoutent surtout des complications neuro-dégénératives lointaines, telles que la maladie d'Alzheimer [61]. Sur ce point, et comme exposé plus haut, l'expérimentation animale montre une présence d'aluminium bien plus faible dans le cerveau que dans les autres organes [15] et que la quantité d'aluminium introduite par une vaccination dans l'organisme reste très faible au regard des autres sources quotidiennes et l'élimination est très importante et prolongée dans le tissu interstitiel [5,15]. Mais la présence de ce métal dans le cerveau pourrait jouer un rôle, comme celle d'autres métaux, dans le changement de conformation de la bêta-amyloïde impliquée dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. A ce jour cette hypothèse demeure controversée et rien ne démontre le rôle éventuel de l'aluminium [62]. Par ailleurs, force est de reconnaître que les rares injections intra-musculaires de petites doses d'aluminium vaccinal ne pourraient être tout au plus responsables que de troubles cognitifs

inconstants, mal systématisés et ne correspondant ni par leur caractéristiques cliniques, ni par leur évolution, à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer.

5. 2 Tolérance des adjuvants non aluminiques

La question de la sécurité des adjuvants non aluminiques a été posée à plusieurs reprises, surtout lors de la campagne de vaccination mondiale contre la souche pandémique A (H1N1) 2009. Il convient de rappeler que tous les vaccins avec adjuvants sont soumis à des tests de toxicité rigoureux et répétés sur l'animal, y compris des tests de génotoxicité et tératogénicité, avant d'être étudiés chez l'homme en Phase I, II, et III. Les vaccins A(H1N1) 2009 adjuvés avec des émulsions huile dans l'eau à base de squalène (MF59^{TM}, AF03^{TM}) ont fait l'objet de multiples études d'innocuité dans le monde entier au sein de cohortes d'enfants, d'adolescents, d'adultes, de femmes enceintes ou de personnes âgées. On a pu vérifier par ailleurs leur sécurité au cours des campagnes de vaccination de l'année 2009-2010. Depuis 1997, plus de 22 millions de doses de vaccin antigrippal adjuvé au MF59 ont été administrées dans le monde sans problème de sécurité. D'une manière générale, aucun effet secondaire grave n'a été relaté jusqu'ici avec les adjuvants huile dans l'eau et seuls des effets d'intensité faible à modérée, du type douleur, rougeur, induration au point d'inoculation, ou maux de tête et fièvre passagère, ont été notés. Aucune recrudescence du syndrome de Guillain-Barré n'a été observée avec les divers vaccins Influenza pandémiques adjuvés [63,64]. Les cas de narcolepsie recueillis à cette époque sont analysés plus loin.

6 Adjuvants et maladies auto-immunes

La survenue d'une maladie auto-immune est parfois considérée comme un effet secondaire potentiel des vaccins et, plus particulièrement, des adjuvants qu'ils contiennent. Il est vrai, sur un plan théorique, que l'injection d'un adjuvant pourrait induire une auto-immunité. Cependant, l'apparition d'une maladie auto-immune après une vaccination n'a jamais été formellement démontrée et aucun des faits sur lesquels repose cette inquiétude ne résiste à une analyse approfondie.

6.1 Peut-on induire une maladie auto-immune par l'administration conjointe d'un antigène et d'un adjuvant ?

On sait, depuis plus de cinquante ans, que l'injection d'auto-antigènes, molécules constituantes des divers organes, **en présence de certains adjuvants,** peut induire une authentique maladie auto-immune contre l'organe contenant l'antigène en question. C'est ainsi que l'on peut induire une encéphalomyélite allergique expérimentale avec la protéine basique de la myéline, une thyroïdite avec la thyroglobuline, une myasthénie avec le récepteur de l'acétylcholine ou une arthrite avec le collagène. Tous les adjuvants ne permettent pas l'induction de telles maladies. L'adjuvant le plus couramment utilisé dans ces modèles expérimentaux développés dans plusieurs espèces, en particulier la souris, le rat et le singe, est **l'adjuvant complet de Freund** qui est à base de mycobactéries tuées. La maladie auto-immune peut ressembler à la maladie humaine concernée à la différence près que, dans la majorité des cas, elle guérit spontanément en quelques semaines, probablement en raison d'une réaction d'immunorégulation active. Il ne s'est jamais révélé possible, en dépit de nombreuses tentatives, d'induire une maladie auto-immune expérimentale avec certains antigènes et plus généralement contre certains organes. C'est, en particulier, le cas du pancréas endocrine contre lequel une auto-immunisation expérimentale, contre l'insuline ou des extraits de pancréas, n'a jamais abouti à l'apparition d'un diabète insulino-dépendant.

A la réserve près de la nature de l'adjuvant il y a donc en théorie la possibilité qu'un vaccin induise une maladie auto-immune si l'adjuvant vient au contact d'un auto-antigène d'organe ou d'une molécule qui lui ressemble sur le plan structural (mimétisme moléculaire).

Plusieurs remarques essentielles s'imposent:

- les maladies auto-immunes expérimentales ne surviennent que chez certains animaux présentant une susceptibilité génétique particulière,
- une deuxième injection de l'auto-antigène (en quelque sorte un rappel vaccinal) n'induit pas de rechute de la maladie probablement en raison des phénomènes d'immunorégulation cités plus haut,
- la survenue de la maladie auto-immune nécessite l'utilisation de doses très significatives d'auto-antigène, de loin supérieures à celles des antigènes dans les vaccins, surtout si l'on considère que l'antigène du vaccin ne peut agir que par réaction croisée,
- l'utilisation isolée d'adjuvants sans auto-antigène n'induit pas de maladies auto-immunes ce qui aurait pu être concevable (mais n'a jamais été observé) dans la mesure

où les antigènes des muscles ou de la peau, au contact desquels l'adjuvant est placé, auraient pu engendrer une réaction auto-immune anti-muscles ou anti-peau. La seule exception à cette règle mais qui n'a rien à voir avec les adjuvants utilisés dans les vaccins chez l'homme est l'adjuvant complet de Freund dont l'injection répétée peut induire une arthrite inflammatoire. C'est une situation bien différente de celle des vaccins utilisés chez l'homme ou l'animal car les mycobactéries de l'adjuvant de Freund contiennent de grandes quantités de *protéines de choc thermique* à l'origine de l'arthrite,

- de façon inattendue l'administration isolée, chez la souris, d'adjuvants agissant par la stimulation des récepteurs TLR non seulement n'induit pas de maladies auto-immunes mais peut prévenir la survenue d'une maladie auto-immune spontanée comme le diabète insulinodépendant de la souris NOD.

En conclusion, on peut certes expérimentalement induire une maladie auto-immune par l'administration délibérée d'un auto-antigène en présence d'un adjuvant puissant. Encore faut-il que la quantité d'auto-antigènes (ou de molécules présentant un mimétisme structural avec un auto-antigène) soit suffisante.

6.2 Approches méthodologiques pour retenir la responsabilité d'un adjuvant

Avant d'affirmer qu'un adjuvant peut induire une maladie auto-immune, il faut réunir plusieurs critères.

a) *une relation chronologique* doit être établie entre l'administration du vaccin et la survenue de la maladie avec un délai raisonnable entre les deux événements : quelques semaines à quelques mois si on se réfère aux modèles expérimentaux ou plus généralement à la cinétique des réponses immunitaires ;

b) *des analyses épidémiologiques* démontrant que cette relation n'est pas la conséquence d'une simple coïncidence. Il est prévisible qu'en vaccinant un très grand nombre d'individus on observera chez certains d'entre eux l'apparition d'une maladie auto-immune comme cela est le cas dans une population non vaccinée ;

c) *la recherche d'une explication physiopathologique plausible* plus précisément immunologique, est souhaitable, mais elle n'est pas indispensable si les arguments épidémiologiques sont démonstratifs.

Dans la pratique, selon les recommandations du Comité de Sécurité des Vaccins de l'Organisation Mondiale de la Santé, la démarche implique, à la réception d'une alerte signalant l'apparition de manifestations cliniques pouvant relever d'une maladie auto-immune après une vaccination, de valider les données cliniques, de rechercher activement des données de confirmation, et de mettre en place des études épidémiologiques comparant une population vaccinée à une population témoin non vaccinée, idéalement de façon prospective à grande échelle comme cela est réalisé pour les nouveaux vaccins, éventuellement de façon rétrospective avec tous les biais que cela peut comporter.

6.3 Situations incriminées

6.3.1 Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques

Il a été rapporté, dans les années 90, que des cas de sclérose en plaques avaient été observés après vaccination contre l'hépatite B en France, à l'issue d'une importante campagne de vaccination qui avait concerné plusieurs millions d'enfants et surtout de jeunes adultes. La question fut posée de savoir si ces cas de sclérose en plaques n'étaient pas la conséquence de la vaccination.

Pour soutenir cette possibilité, certains avaient fait la remarque qu'il existe **une identité de séquence d'acides aminés entre la protéine HBs contenue dans le vaccin et la protéine basique de la myéline, ce** qui peut suffire pour induire une encéphalomyélite allergique expérimentale dans certaines souches de souris en présence de certains adjuvants. En fait, l'homologie de séquence ne porte que sur *sept acides aminés* ce qui n'est vraisemblablement pas suffisant.

Très rapidement, l'attention se concentra sur la validité épidémiologique des données présentées, au-delà de l'émoi compréhensible suscité par ces affirmations largement reprises dans la presse française (à quelques très rares exceptions près la controverse fut limitée à notre pays). Deux articles majeurs portant sur des centaines de sujets furent publiés dans le *New England Journal of Medicine* rapportant des comparaisons avec des groupes de sujets non vaccinés présentant les mêmes caractéristiques démographiques. Aucune de ces études n'apporta d'arguments soutenant l'hypothèse d'un lien entre la vaccination anti-HBs et la sclérose en plaques [65,66].

En 2008 un article portant sur des enfants concluait de même à l'absence de lien significatif entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. L'article

suscita néanmoins une controverse car l'étude rétrospective de sous-groupes, recevant différents vaccins, suggérait la possibilité d'un lien [66]. L'analyse approfondie de l'ensemble des données par le Haut Conseil de Santé Publique et par le Comité des Vaccinations du Ministère de la Santé conduisit à la conclusion qu'il n'y avait pas d'arguments scientifiques en faveur d'un lien entre la vaccination et la sclérose en plaques et recommanda de continuer les vaccinations [68,69].

En conclusion, rien ne prouve aujourd'hui que la vaccination contre l'hépatite B expose au risque de sclérose en plaques. Prétendre que cette relation est un fait représente une forme de contre-vérité avec de graves effets délétères. En premier lieu, elle plonge dans le désarroi des malades atteints de sclérose en plaques et ayant été vaccinés ou leur famille. En second lieu, elle freine l'extension d'une vaccination contre une maladie hautement contagieuse représentant un risque sérieux et donnant lieu à une morbidité et une mortalité significative par hépatite fulminante, cirrhose ou cancer du foie, et dont il est possible de modéliser l'augmentation de fréquence sous l'effet de la régression de la vaccination en France.

6.2.2 Vaccin contre la grippe et syndrome de Guillain-Barré

Il avait été rapporté en 1976-77 que des cas de Guillain-Barré étaient apparus à la suite d'une campagne de vaccination contre un virus de la grippe aux Etats-Unis, vaccin sans adjuvant. Le nombre de cas succédant à la vaccination fut comparé à celui observé dans une population témoin non vaccinée rétrospective. Certes, une différence significative fut alors observée mais deux arguments jetèrent un doute sur l'interprétation des résultats.

- En premier lieu, la constitution du groupe témoin fut contestée ;
- En second lieu, le vaccin utilisé ne contenait pas d'adjuvant, comme c'est le cas pour tous les vaccins contre la grippe utilisés aux Etats-Unis.

En tout état de cause, des études extensives furent entreprises dans les pays anglo-saxons de façon prospective pour rechercher un lien possible entre vaccination contre la grippe et syndrome de Guillain-Barré. Comme l'indiquent clairement les articles publiés, ce lien ne fut pas confirmé [70].

6.3.3 Vaccin contre la grippe et narcolepsie

Les autorités réglementaires ont récemment été alertées par l'apparition de symptômes neurologiques de narcolepsie survenant à des temps variables après vaccination avec le vaccin H1N1 2009 Pandemrix™ chez des enfants et adolescents de 4 à 19 ans. Aucun cas n'a été signalé chez les enfants de moins de quatre ans ni chez les adultes (>19ans). Ces

effets neurologiques ont surtout été observés en Finlande, mais plusieurs autres pays européens dont la Suède en ont également fait état. En France, on a recensé quelque 18 cas de narcolepsie depuis 2009, survenus essentiellement après vaccination avec le vaccin H1N1 pandémique adjuvé avec du squalène (Pandemrix^{TM}), mais à des temps extrêmement variables après la vaccination. La narcolepsie est une maladie comportant des troubles du sommeil, des périodes de somnolence soudaine éventuellement associées à une cataplexie, c'est-à-dire une perte brutale du tonus musculaire souvent à la suite d'une émotion. De nombreux arguments militent en faveur d'une *origine auto-immune de la maladie* en particulier l'association quasi constante à certains antigènes HLA et la présence d'auto-anticorps dirigés contre certaines structures cérébrales ainsi que l'effet favorable dans certains cas des traitements par des immunoglobulines intraveineuses.

Les autorités réglementaires européennes n'ont pas réussi pour l'instant à tirer une conclusion sur une éventuelle relation de cause à effet entre la vaccination et l'apparition d'un épisode de narcolepsie. Il n'existe pas d'études comparatives avec un groupe témoin dignes de foi. En outre, il est frappant de remarquer que la grande majorité des cas n'a été observée qu'en Scandinavie. Mais l'épidémiologie de la maladie est mal connue et la possibilité a été évoquée par les spécialistes d'éléments endémiques. Cette situation mérite un suivi attentif.

6.3.4 Syndrome inflammatoire associés aux adjuvants(ASIA)

Un médecin israélien, Y. Shoenfeld, a récemment décrit un syndrome qu'il a appelé ASIA (*Auto-immune and auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants*) qui rassemble toute une série d'observations cliniques *a priori* sans lien, incluant notamment le syndrome de la Guerre du Golfe, la myofasciite à macrophages et l'auto-immunité qui serait liée à l'inflammation due au silicone [71]. Aucune preuve scientifique n'a été apportée sur l'existence de liens entre ces syndromes ou d'autres syndromes apparentés et l'utilisation d'adjuvants. Le cas de la myofasciite à macrophages a été discuté plus haut (cf 5.1.2). Quant au silicone, il s'agit d'un débat très ancien qui n'a jamais été tranché et qui est *a priori* distinct de l'utilisation d'adjuvants. S'ajoute, à cet assemblage de données cliniques disparates et sans lien solide, l'association à des données expérimentales ponctuelles le plus souvent non validées pour ne pas dire ininterprétables. Au-delà de ce jugement il faut retenir le souhait que doit partager tout médecin ou scientifique, de ne pas lancer des idées aussi alarmantes sans fondement. On pourrait reprendre chacun des très

nombreux arguments avancés par Y. Shoenfeld l'un après l'autre mais cela serait fastidieux et inopérant dans la mesure où il est très difficile de prouver qu'un mécanisme physiopathologique proposé n'est pas exact. Mieux vaudrait se pencher sur chacun des syndromes inflammatoires évoqués et discuter, de façon approfondie, leur réalité, leur pathogénie et leur lien avec l'utilisation d'adjuvants. Il conviendrait d'ailleurs de ne pas tous les rassembler sous un même vocable tant leur mode d'action est différent.

6.4 Conclusion.

La survenue d'une maladie auto-immune après l'administration d'un vaccin a suscité une grande attention depuis plus de quarante ans, et même depuis plus longtemps si l'on se réfère aux encéphalites auto-immunes observées après les vaccinations entreprises contre la rage par Louis Pasteur avec des moelles épinières de lapin infecté par le virus rabique. Trois cas ont particulièrement défrayé la chronique médicale et médiatique. Aucun d'entre eux, nous l'avons vu plus haut, n'emporte la conviction. Cela n'empêche pas pour autant de rester vigilants sans néanmoins tomber dans l'attitude d'une accusation non fondée dont les conséquences peuvent être graves. La résurgence de la maladie prévenue par le vaccin entraîne, de façon certaine, une morbidité très supérieure à celle hypothétique de la maladie auto-immune imputée. On l'a vu encore récemment avec l'épidémie de rougeole qui a sévi en Europe ces dernières années suite au non respect des règles de vaccination des jeunes enfants.

..

7 CONCLUSIONS GENERALES

L'Académie de médecine, au terme de ce rapport, apporte les réponses suivantes aux 5 questions posées :

Question 1
Les adjuvants vaccinaux sont-ils nécessaires, en particulier ceux comportant de l'aluminium ?

Les adjuvants restent indispensables à la plupart des vaccins, notamment les plus récents et les plus purifiés et aussi pour les vaccins du futur. Leur rôle est de stimuler les mécanismes de *l'immunité innée* afin d'activer les cellules qui produisent la réponse immune acquise *adaptative.*

Question 2

Que sait-on actuellement du cheminement de l'aluminium vaccinal dans l'organisme humain ?

L'aluminium présent dans les adjuvants vaccinaux est sous **une forme particulière** répondant à des normes physico-chimiques très précises. Des recommandations (OMS, FDA) ont permis d'établir des **valeurs toxicologiques de référence** pour l'aluminium **alimentaire**, déterminées à partir de l'expérimentation animale et extrapolées à l'homme : le taux minimal de risque ou MRL (minimal risk level) est fixé à 1 mg/Kg/jour. Il tient compte essentiellement du risque de neurotoxicité. Les vaccins du calendrier vaccinal contiennent une dose d'aluminium réglementaire inférieur à 0,85mg/dose.

La cinétique comparée entre aluminium ingéré et aluminium injecté est bien étudiée et elle indique que par voie digestive l'aluminium de l'alimentation courante est très peu absorbé tandis qu'administré par voie sanguine il se concentre principalement dans l'os, alors que sa présence dans le cerveau est en très faibles quantités.

Un seul travail expérimental, utilisant les adjuvants marqués, démontre que la quantité d'aluminium importée par les vaccins injectés aux nourrissons et prévus par le calendrier vaccinal exposent à un risque très inférieur à la dose de sécurité minimale actuellement définie pour l'alimentation.

Question 3

Existe-t-il des preuves établies d'une possibilité de toxicité neurologique de l'aluminium vaccinal ?

Même si de très faibles quantités d'aluminium sont présentes dans le tissu cérébral la relation lointaine avec la maladie d'Alzheimer fait débat depuis des décennies, mais sans preuves,

En particulier, chez les patients décédés d'encéphalopathies dues à l'hémodialyse et chez l'animal les lésions cérébrales ne sont pas morphologiquement caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. **Aucune preuve de toxicité neurologique** imputable à l'aluminium de l'alimentation ou des adjuvants n'ayant pu être fournie, il existe un consensus pour considérer l'aluminium comme un produit neurotoxique de façon aiguë, **lors d'une forte ingestion et en cas de consommation chronique à des dosages élevés.** Dans la Myofasciite à macrophages les troubles cognitifs publiés ne correspondent pas non plus à ceux de la maladie d' Alzheimer.

Question 4

Quels sont les nouveaux adjuvants vaccinaux, leur utilité, leur toxicité éventuelle ?

Les adjuvants non aluminiques nouveaux et/ou en cours d'investigation ne sont pas destinés au remplacement des sels d'aluminium, mais à permettre d'élaborer d'autres vaccins contre des maladies telles que le paludisme, l'infection à VIH, la tuberculose ou certains cancers. Les

différents adjuvants ne sont pas interchangeables et demeurent spécifiques de tel ou tel vaccin. Pour le phosphate de calcium, parfois revendiqué en remplacement de l'aluminium, les études sont dissociées, voire contradictoires sur son efficacité. Le débat reste donc ouvert et des travaux supplémentaires seraient souhaitables.

Si la recherche s'orientait pour remplacer l'aluminium, la substitution ne pourrait être faite qu'après de longs et nombreux essais et contrôles, nécessitant de nombreuses années (environ 5 à 10 ans).

Question 5

L'auto-immunité due aux adjuvants est-elle une menace réelle ?

Quel que soit l'adjuvant utilisé dans un vaccin, **la question de l'auto-immunité** sera toujours soulevée. L'analyse détaillée des conditions nécessaires à la provocation d'une maladie auto-immune n'apporte aucune preuve à ce jour permettant d'incriminer les vaccins ou les adjuvants.

Un moratoire portant sur l'utilisation des vaccins contenant un adjuvant aluminique rendrait impossible, sans aucune preuve, la majorité des vaccinations. La résurgence de la maladie prévenue par le vaccin entraînerait, de façon certaine, une morbidité très supérieure à celle, hypothétique, des maladies neurologiques ou auto-immunes imputées.

Bibliographie

1 Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de sérum antidiphtériques. *Bull. Soc. Centr. Med. Vet*., 1925; 101: 227-234

2 Glenny A.T, Pope C.G, Waddington H, Wallace U. Immunological notes XVII-XXIV, *Journal of Pathological Bacteriology*, 1926; 29: 31-40.

3 Fougereau M. De l'immunité innée à l'immunité adaptative : un continuum. *Bull. Acad. Vét. France*, 2007; 160: 181-9.

4 Claman H.N, Chaperon E.A, Triplett R.F. Thymus-Marrow cell combinaisons, Synergy in antibody production. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1966;122: 1167-71

5 Lindblad EB. Aluminium compounds for use in vaccines. *Immunology and Cell biology.* 2004; 82: 497-505.

6 Johnston CF, Wang SL, Hem SL. Measuring the surface area of aluminium hydroxyde adjuvant. *J.Pharm.sci*. 2002 ; 91 : 1702-6.

7 Exley C. When an aluminium adjuvant is not an aluminium adjuvant used in human vaccination programmes. Vaccine . 2011; 30 octobre 2011Epub.

8 Gupta RK, Siber GR. Adjuvants for human vaccines. Current status, problems and future prospects. *Vaccine*.1995; 13:1263-75.

9 Flaten TP, Alfrey AC, Birchall JD, Savory J, Yokel RA. Status and future concerns of clinical and environmental aluminium toxicology. *J. Toxicol Environ Health.* 1996; 48: 527-41.

10 Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Agence française sécurité sanitaire des produits de santé et Institut national de la veille sanitaire. Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium. Rapport : 2003. archives.invs.sante.fr/publications

11 ATDSR (agency for toxic substances and disease registry). Toxicological profile. Atlanta. GA. 2008. cdcinfo@cdc.gov

12 Priest ND. The bioavaibility and metabolism of aluminium compounds in man. *Proc Nutr Soc*. 1993; 52: 231-40.

13 Priest ND, Talbot RJ, Austin JG et al. The bioavailability of 26Al-labelled aluminium citrate and aluminium hydroxide in volunteers. *Biometals*.1996; 9: 221-8.

14 Walker VR, Sutton RA, Meirav O et al. Tissue disposition of 26 aluminium in rats measures by accelerator mass spectrometry. *Clin Invest Med* . 1994; 17: 420-5.

15 Flarend RE, Hem SL, White JL and al. In vivo absorption of aluminium containing vaccine adjuvants using ^{26}Al. *Vaccine*.1997; 15: 1314-18..

16 Keith LS, Jones DE, Chou CH. Aluminum toxicokietics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*. 2002; 20: S13-S17.

17 Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO. Updated aluminium pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine*. 2011; 29: 9538-43.

18 Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, O'Hagan D, Rappuoli R, De Gregorio E. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 ; 105: 10501-6.

19 Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*. 2008; 205: 869-82.

20 Sharp FA, Ruane D, Claass B, et al. Uptake of particulate vaccine adjuvants by dendritic cells activates the NALP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 870-5.

21 Sokolovska A, Hem SL, HogenEsch H. Activation of dendritic cells and induction of CD4(+) T cell differentiation by aluminum-containing adjuvants. *Vaccine*. 2007 ; 25: 4575-85.

22 Li H, Willingham SB, Ting JP, Re F. Cutting edge: inflammasome activation by alum and alum's adjuvant effect are mediated by NLRP3. *J Immunol*. 2008 ; 18:17-21.

23 Franchi L, Núñez G. The Nlrp3 inflammasome is critical for aluminium hydroxide-mediated IL-1beta secretion but dispensable for adjuvant activity. *Eur J Immunol*. 2008; 38: 2085-9

24 Kool M, Pétrilli V, De Smedt T, et al. Cutting edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome. *J. Immunol.* 2008; 181: 3755-9.

25 Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature.* 2008; 19; 453 : 1122-6.

26 Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. E. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*. 2008; 9: 847-56.

27 Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med.* 2008; 205: 869-82.

28 Rimaniol AC, Gras G, Verdier F, et al. Aluminum hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type. *Vaccine.* 2004; 22: 3127-35

29 Rimaniol AC, Gras G, Clayette P. In vitro interactions between macrophages and aluminum-containing adjuvants. *Vaccine*. 2007 ;25: 6784-92. Epub 2007 Jul 16.

30 Relyveld E.H, Henocq E, Raynaud M. Etude de la vaccination antidiphtérique de sujets allergiques, avec une anatoxine pure adsorbée sur phosphate de calcium. *Bull Org Mond Santé.* 1964 ; 30 : 321-25.

31 Aggerbeck H, Héron I. Adjuvanticity of aluminum hydroxide and calcium phosphate in diphtheria-tetanus vaccines I. *Vaccine*. 1995; 13: 1360-5.

32 Goto N, Kato H, Maeyama J et al. Local tissue irritating effects and adjuvant activities of calcium phosphate and aluminum hydroxide with different physical properties. *Vaccine.* 1997; 15: 1364-71.

33 He Qing , Mitchell AR, Johnson Slet al. Calcium Phosphate Nanoparticle Adjuvant. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000 ; 7 : 899–903 .

34 Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine*. 2001; 19 : 2673-80.

35 Banzhoff A, Gasparini R, Laghi-Pasini F, et al. MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults. *PLoS One*. 2009; 4 : e 4384.

36 Morel S, Didierlaurent A, Bourguignon P, et al. Adjuvant System AS03 containing α-tocopherol modulates innate immune response and leads to improved adaptive immunity. *Vaccine*. 2011; 29 : 2461-73.

37 Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 580-9.

38 Roman F, Vaman T, Gerlach B,et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine*. 2010; 28 : 1740-5.

39 Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, et al. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J Immunol*. 2009; 183 : 6186-97.

40 Tong NK, Beran J, Kee SA, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2005; 68 : 2298-303.

41 Newman MJ, Wu JY, Gardner BH, et al. Induction of cross-reactive cytotoxic T-lymphocyte responses specific for HIV-1 gp120 using saponin adjuvant (QS-21) supplemented subunit vaccine formulations. *Vaccine.* 1997; 15: 1001-7.

42 Kester KE, Cummings JF, Ofori-Anyinam O, et al. Randomized, double-blind, phase 2 a trial of *falciparum* malaria vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in malaria-naive adults: safety, efficacy, and immunologic associates of protection. *J infect Dis* . 2009; 200: 337-46

43 Mazumder S, Maji M, Ali N. Potentiating effects of MPL on DSPC bearing cationic liposomes promote recombinant GP63 vaccine efficacy: high immunogenicity and protection. *PLoS Neglected Tropical Dis* 2011; 12: e 1429

44 Cooper CL, Davis HL, Morris ML, et al. CPG 7909, an immunostimulatory TLR9 agonist oligodeoxynucleotide, as adjuvant to Engerix-B HBV vaccine in healthy adults: a double-blind phase I/II study. *J Clin immunol* 2004; 24 : : 693-701.

45 Brichard VG, Lejeune D. GSK's antigen-specific cancer immunotherapy programme: pilot results leading to Phase III clinical development. *Vaccine*. 2007; 25(Suppl. 2): B61-B71.

46 Rennels MB, Deloria MA, Michael E. Pichichero ME. et al . Lack of consistent relationship between quantity of aluminum in diphtheria–tetanus–acellular pertussis vaccines and rates of extensive swelling reactions. *Vaccine* . 2002; 20: S44-S47.

47 Gherardi RK, Coquet M, Cherin P et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet* .1998 ; 352: 347-52.

48 Gherardi RK, Coquet M, Cherin P et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide in muscle. *Brain.* 2001 Sep;124: 1821-31.

49 Gherardi RK, Authier FJ. Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis: a recently identified condition. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003 ; 23 : 699-712.

50 Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchic C , et al. Aluminum assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminum containing vaccines in the Cynomolgus monkey. *Vaccine*. 2005; 23:1359-67.

51 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Synthèse des débats de la séance extraordinaire du Conseil scientifique de l'Afssaps du 5 mai 2004.

52 Siegrist CA. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. Bull Acad Ntle. Med. 2003; 187: 1511-22.

53 Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK, et al. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* . 2002 ; 46: 2535-7.

54 Couette M, Boisse MF, Maison P et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2009; 103: 1571–78.

55 Passeri E, Villa C, Couette M et al. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF). *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2011; 105: 1457-63.

56 Wisniewski H, Sturman JA, Shek JW. Aluminum chloride induced neurofibrillary changes in the developing rabbit a chronic animal model. Ann Neurol. 1980; 8: 479-90.

57 Akiyama H, Hosokawa M, Kametani F. Long-term oral intake of aluminium or zinc doesnot accelerate Alzheimer pathology in AbPP and AbPP/tau transgenic mice. *Neuropathology.* 2011; doi:10.1111/j.1440-1789.2011.01274.x

58 Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr .Med. Chem*. 2011; 18: 2630-7.

59 Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N.Engl.Med.J.* 1997; 336: 1557-61.

60 Tomljenovic L., Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2011; 105: 1489–99.

61 Tomljenovic L. Aluminum and Alzheimer’s disease : after a century of controversy , is there a plausible link? *J. Alzheimers Dis*.2011; 23: 567-98.

62 Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer’s disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. *Int J Alzheimer’s disease* . 2011; mar 8: ID 276393.

63 Girard MP, Katz J, Pervikov Y, et al. Report of the 6th meeting on the evaluation of pandemic influenza vaccines in clinical trials, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 17-18 February 2010. *Vaccine.* 2010; 28 : 6811-20.

64 Girard MP, Katz J, Pervikov Y, et al. Report of the 7th meeting on Evaluation of Pandemic Influenza Vaccines in Clinical Trials, World Health Organization, Geneva, 17-18 February 2011.*Vaccine.* 2011; 29 : 6191-218.

65 Ascherio A, Hang S, Hernan AH et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 327-32.

66 Confavreux C, Suissa S, Sadier P et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 319-26.

67 Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology.* 2009; 72: 873-80. Epub 2008 octobre 8.

68 Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B. Avis du HCSP. 2 octobre 2008. www.hcsp.fr

69 Bégué P et la sous-commission vaccinations. La vaccination contre l'hépatite B en France: maintien des recommandations et renforcement de la couverture vaccinale. *Bull. Acad. Ntle Méd*., 2008; 192: 1495-96.

70 Haber P, Sefjar J, Mikaeloff Y, Destefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf.* 2009; 32 : 309-23

71 Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA -Autoimmune- inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of Autoimmunity.* 2011:36 : 4-8.

Tableau I : Teneur en aluminium de différents vaccins commercialisés du calendrier vaccinal français.

Vaccins	**Spécialité**	**Quantité d'aluminium**
Tétanos	Tétanique Pasteur	0,6 mg
Diphtérie-tétanos-polio	DTPolio	0 (rupture actuelle)
Diphtérie (d)-tétanos-polio	Revaxis	0,35 mg Al hydroxyde
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acell-haemophilus	Infanrix-quinta	0,95 mg Al
Diphtérie-tétanos-polio- coqueluche acell	Infanrix tetra	0,5 mg Al
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acell-haemophilus-hépatite B	Infanrix-hexa	Al (OH) 3 : 0,95 mg Al 3+ Phosphate d'Al: 1,45 mg Al 3+
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acell-haemophilus	Pentavac	0,3 mg Al
Diphtérie-tétanos-polio- coqueluche acell	Tetravac	0,3 mg Al
Diphtérie-tétanos-polio- coqueluche acell	Boostrix	0,3 mg Al : hydroxyde 0,2 mg Al : phosphate
Diphtérie-tétanos-polio- coqueluche acell	Repevax	0,33 mg Al phosphate
Hépatite A	Havrix enfants	0,25 mg Al 3+
	Havrix adultes	0,50 mg Al 3+
Hépatite A-Hépatite B enfants	Twinrix enfants	0,025mg Al 3+
Hépatite A-Hépatite B adultes	Twinrix adultes	0,050 mg Al 3+
Hépatite B	Engérix B10	0,25 mg Al 3+
"	Engérix B20	0,50 mg Al 3+
"	HBVAX PRO 5	0,25 mg Al 3+
"	HBVAX PRO 10	0,50 mg Al 3+
"		
Papillomavirus quadrivalent	Gardasil	0,22 mg Al 3+ phosphate Al
Papillomavirus bivalent	Cervarix	0,5 mg Al 3+
Méningocoque C conjugué	Neisvac	0,5 mg Al OH
«	Méningitec	1,25 mg (phosphate) Al

Résumé

Les adjuvants restent indispensables à la plupart des vaccins, notamment les plus purifiés, ainsi qu'en toute probabilité aux vaccins du futur. Leur rôle est de stimuler les mécanismes de l'immunité innée afin d'activer les cellules qui produisent la réponse immunitaire adaptative.

L'aluminium présent dans les adjuvants vaccinaux est sous une forme particulière répondant à des normes physico-chimiques très précises. Des recommandations officielles (OMS, FDA) ont fixé, à partir de l'expérimentation animale, des **valeurs sécuritaires** pour l'aluminium alimentaire : le taux minimal de risque ou **MRL** (*minimal risk level*) a été fixé à **1 mg/Kg/jour**. Les vaccins du calendrier vaccinal contiennent une dose d'aluminium réglementaire inférieure à **0,85 mg/dose**.

Un travail expérimental, utilisant de l'aluminium marqué, a montré que la quantité d'aluminium apportée par les vaccins injectés aux nourrissons dans le cadre du calendrier vaccinal demeure très inférieure à la dose de sécurité minimale définie pour l'alimentation.

Même si de très faibles quantités d'aluminium se retrouvent dans le tissu cérébral, la relation lointaine entre aluminium et maladie d'Alzheimer fait débat depuis des décennies sans qu'aucune preuve n'ait pu être apportée. En particulier, chez les hémodialysés décédés d'encéphalopathie et chez l'animal d'expérience à qui on a injecté de l'aluminium, les lésions cérébrales ne sont pas celles de la maladie d'Alzheimer. Dans la myofasciite à macrophages, les troubles cognitifs publiés ne correspondent pas non plus à ceux de la maladie d'Alzheimer. **Aucune preuve de toxicité neurologique** imputable à l'aluminium de l'alimentation ou des vaccins n'a pu encore être fournie à ce jour.

Les adjuvants non aluminiques nouveaux et/ou en cours d'investigation ne sont pas destinés à remplacer les sels d'aluminium, mais à permettre d'élaborer des vaccins nouveaux contre des maladies telles que le paludisme, l'infection à VIH, la tuberculose ou certains cancers. Les différents adjuvants ne sont pas interchangeables et demeurent spécifiques de tel ou tel vaccin. Pour ce qui concerne le phosphate de calcium, qu'on a proposé pour remplacer l'aluminium, les études d'efficacité ont donné des résultats variables, voire contradictoires. Le débat reste donc ouvert et des travaux supplémentaires seraient souhaitables. Si la recherche s'orientait vers le remplacement de l'aluminium dans les vaccins, **la substitution ne pourrait se faire qu'après de longs et nombreux essais, contrôles, et études cliniques qui nécessiteraient plusieurs années** (environ 5 à 10 ans).

L‘analyse détaillée des conditions nécessaires à la provocation d’une maladie auto-immune n’apporte aucune preuve à ce jour permettant d’incriminer les vaccins ou les adjuvants. **Tout moratoire portant sur la non-utilisation des adjuvants aluminiques rendrait impossible, sans pourtant aucun argument probant, la majorité des vaccinations.** La résurgence des maladies prévenues par ces vaccins entraînerait par contre, et de façon certaine, **une morbidité très supérieure** à celle, hypothétique, des maladies auto-immunes ou neurologiques imputées à la vaccination.

*** Groupe de travail sur les adjuvants vaccinaux** : JF Bach, H Bazin, P Bégué, M Girard, M Rey, JM Vallat.

Experts auditionnés (dans l’ordre alphabétique)

Professeur Jean-François Bach. Académie des sciences, Académie de médecine
Docteur Nathalie Garçon. Directeur, Centre des adjuvants. Vice-présidente. Laboratoire GSK. (Belgique)
Professeur Michèle German-Fattal. Immunologiste. Faculté de pharmacie (Chatenay-Malabry).
Docteur Jean Haensler. Directeur R et D. Service des adjuvants. Laboratoire Sanofi-Pasteur. (Lyon)
Docteur Anne-cécile Roumaniol. Immunologiste. Laboratoire Bertin Pharma et CEA (Fontenay aux Roses)
Docteur Elizabeth Seauzat. Service des adjuvants. Laboratoire Sanofi-Pasteur. (Lyon)
Professeur Jean-Michel Vallat. Service de neurologie. CHU Dupuytren. (Limoges)

P. Bégué, M. Girard, H. Bazin, déclarent n’avoir aucun lien d’intérêt avec le contenu de ce rapport ; JF Bach déclare avoir participé à quelques réunions scientifiques organisées par GSK et SANOFI PASTEUR au cours de ces dix dernières années.

*
***

L’Académie, saisie dans sa séance du mardi 26 juin 2012, a adopté le texte de ce rapport à l’unanimité.

Pour copie certifiée conforme,
Le Secrétaire perpétuel

Professeur Raymond ARDAILLOU